

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 178

Les Infections secondaires en Tuberculose pulmonaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Mars 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

G. BOISSEL

Né à Bordeaux, le 13 Janvier 1897



LYON

IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921

Les Infections secondaires
en Tuberculose pulmonaire

PERSONNEL DE LA FACULTÉ

MM J. LEPINE..... DOYEN.
ROQUE..... ASSESSEUR.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUGAGNEUR, SOULIER, CAZENEUVE, BEAUVISAGE,
LACASSAGNE, TESTUT.

PROFESSEURS

Cliniques médicales	{	MM. TEISSIER
Cliniques chirurgicales		ROQUE
Clinique obstétricale et Accouchements		BARD
Clinique ophtalmologique		TIXIER
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques		BERARD
Clinique neurologique et psychiatrique		FABRE
Clinique des maladies des enfants		ROLLET
Clinique des maladies des femmes		NICOLAS
Clinique d'oto-rhino-laryngologie		LEPINE (J.)
Clinique des maladies des voies urinaires		WEILL
Clinique chirurgicale des maladies des enfants		POLLOSSON (A.)
Physique biologique, Radiologie et Physiothérapie		LANNOIS
Chimie biologique		ROCHET
Chimie organique et Toxicologie		NOVE-JOSSERAND
Matière médicale et Botanique		CLUZET
Parasitologie et Histoire naturelle médicale		HUGOUNENQ
Anatomie		MOREL
Anatomie générale et Histologie		MOREAU
Physiologie		GUIART
Pathologie interne		LATARJET
Pathologie et Thérapeutique générales		POLICARD
Anatomie pathologique		DOYON
Médecine opératoire		COLLET
Médecine expérimentale et comparée		MOURIQUAND
Médecine légale		PAVIOT
Hygiène		VILLARD
Thérapeutique		ARLOING (F.)
Pharmacologie		ETIENNE MARTIN
		COURMONT (P.)
		PIC
		FLORENCE (A.)

PROFESSEURS ADJOINTS

Pathologie externe	VALLAS
Propédeutique de gynécologie	CONDAMIN
Chimie minérale	BARRAL
Accouchements	COMMANDEUR
Urologie	GAYET

CHARGES DE COURS COMPLEMENTAIRES

Embryologie	HOVELACQUE
Anatomie topographique	PATEL
Botanique	BRETIN
Stomatologie	TELLIER

AGREGES

MM.	MM.	MM.	MM.
NOGIER	SAVY	HOVELACQUE	ROUBIER
BRETIN	FROMENT	TRILLAT	FAVRE
LERICHE	THEVENOT (Lucien)	SARVONAT	MURARD
THEVENOT (Léon)	PIERY	FLORENCE (G.)	BONNET
TAVERNIER	COTTE	ROCHAIX	GRAVIER, chargé
CADE	DUROUX	CORDIER	des fonctions
GARIN			

M. BAYLE, secrétaire

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

M. COURMONT, Président; M. PIC, Assesseur;
MM. CADE et Lucien THEVENOT, Agrégés.

La Faculté de Médecine de Lyon déclare que les opinions émises dans les dissertations qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend leur donner ni approbation ni improbation.

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

Année scolaire 1920-1921. — N° 178

Les Infections secondaires en Tuberculose pulmonaire

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

et soutenue publiquement le 15 Mars 1921

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR



G. BOISSEL

Né à Bordeaux, le 13 Janvier 1897



LYON
IMPRIMERIE EXPRESS

46, rue de la Charité, 46

—
1921

A MA FEMME

A NOS PARENTS

A NOS AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. COURMONT

Professeur d'Hygiène à la Faculté de Médecine de Lyon.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR RODET

INTRODUCTION

Nous abordons cette étude avec l'esprit suivant : — Nous ignorons ce que pensent exactement les auteurs français tout à fait contemporains, en ce qui concerne les infections secondaires au cours de la tuberculose pulmonaire; nous ne savons point dans quel sens ils prennent le terme « infections secondaires », s'ils admettent leur existence, si c'est avec le sens ancien d'infections mixtes, ou si c'est réellement à la lettre qu'ils parlent de ces infections.

La question a son importance; il y a quelque chose de plus dans le processus infectieux mixte que dans le concept d'infection secondaire. Or, les derniers auteurs qui ont traité ces sujets semblent absolument irréductibles, ils ne veulent pas des infections mixtes; mais, et peut-être parce qu'avant 1900 l'on a parlé d'infections secondaires avec la même signification, ils ne veulent pas non plus des infections secondaires.

Nous distinguons les deux expressions et nous rapportons ce qui revient d'arguments et de critiques à l'une comme à l'autre; il serait désirable, en effet, que cette question, parfaitement définie dans son importance

réelle, reçoive consécutivement tous les éclaircissements susceptibles de solutionner les divers problèmes théoriques ou pratiques qui lui sont rattachés : problèmes théoriques de la participation de la flore microbienne des crachats à l'extension des processus tuberculeux, à la production de la fièvre, questions pratiques comprenant un côté prophylactique, un côté curatif.

Pour peu que ce rôle des infections secondaires soit reconnu important, la vaccination et la sérothérapie dirigées contre elles, n'ouvriraient-elles pas une voie nouvelle à la thérapeutique antituberculeuse ?

Notre plan est le suivant :

Chapitre I. — Historique de la théorie des infections mixtes depuis 1884.

Chapitre II. — Historique des faits.

Chapitre III. — Recherches personnelles et recherches rapportées.

Chapitre IV. — Discussion. Conclusions.

CHAPITRE PREMIER

La théorie des infections mixtes depuis 1884

Tous les faits que nous avons à exposer n'ont pu prendre part à l'élaboration de la théorie des infections mixtes : ils sont apparus successivement et ils ont plutôt été découverts grâce à l'idée théorique directrice des recherches, qu'ils n'ont contribué à la formation de cette conception particulière.

En effet, dès 1884, depuis l'avis que nous reproduisons plus loin, formulé par Koch, la théorie existe complètement. Est-ce encore là, le dernier retentissement, le dernier écho des polémiques commencées avec Laënnec et Virchow, et clôturées un instant par Vuillemin et Koch lui-même ? Ou bien est-ce simplement la conséquence de la jeunesse même de cette science si nouvelle : la bactériologie ? Les savants du siècle passé n'ont-ils pas été entraînés fatalement à repousser cette idée, qu'impunément un tuberculeux peut cracher des

microbes, que ses cavernes peuvent impunément voir pulluler toutes les espèces microbiennes sans que ses lésions en évolution n'en subissent quelque influence ?

Toujours est-il, c'est à la continuation de la doctrine dualiste que l'on rapporte le succès des promoteurs de la théorie, et peut-être, est-ce là la cause de cette si prompte fortune. A côté de ce point particulier, il faut signaler que, non seulement l'anatomie pathologique, mais la clinique même pouvait pousser de plus en plus à classer la notion nouvelle comme de première importance : l'évolution si variable de la phtisie chronique, ces fièvres que distinguaient déjà Weill et Landouzy, ces signes d'intoxication si profonde, ne sont-ils pas autant de caractères que telle ou telle infection mixte aurait pu expliquer ? Et c'est ainsi, qu'avec la première remarque de Koch, les travaux de Cornet, Pasquale, Babès, les microbes nouvellement isolés, passent de l'ombre à la première place.

Les agents pyogènes sont, avec le bacille de Koch, les causes de la phtisie. Babès dira que « la tuberculose facilite l'invasion de l'organisme par d'autres microbes qui, de leur côté, contribuent à la dissémination de l'infection primitive ». — Après les travaux d'Orstner, Barozzi, dans sa revue critique, pourra écrire : « Le rôle dévolu aux microorganismes vulgaires est énorme... Ils président, pour ainsi dire, à la fonte du parenchyme pulmonaire ; ils créent, à côté du foyer caséux, des blocs d'hépatisation banale condamnés à être secondairement envahis par le bacille de Koch ; enfin, en ajoutant leurs sécrétions à celle du microbe principal, ils activent l'intoxication de l'économie, de sorte que, arrivé à la

période de consommation, le phthisique succombe en réalité au milieu des phénomènes d'une véritable septicémie. » — Maragliano avait déjà dit : « La phthisie n'est qu'une combinaison de septicémie avec la tuberculose. »

Nous sommes en 1895, et le plus grand nombre des auteurs adhère à la théorie qui semble bientôt devoir être une doctrine ; Czaplewsky, Tchistowitz, Ziegler, Strumpell, Jordan, Wolf, Osler, Muhlmann, King, Samter, Huguenin, Mosny, Aviragnet. Dieulafoy admet que, par leurs toxines, les agents pyogènes créent la fièvre. Grancher et Hutinel parlent des processus infectieux mixtes. Roger rapporte les observations de différents auteurs et admet une action locale et générale. Chazarrain-Wetzel, plus tard, en 1904, parlera du bacille de Koch saprophyte !

Mais déjà la réaction se fait sentir, bien des auteurs admettent en effet une certaine influence, mais ne veulent point de l'idée qui ferait de la tuberculose, non plus une maladie univoque, dont l'agent est le bacille de Koch, mais une maladie mixte où de nombreux germes, pathogènes ou non, prennent autant d'importance que le bacille tuberculeux. L'hypothèse de Huguenin, selon laquelle le bacille de Koch ne pourrait faire suppurer seul ; celle d'Aviragnet, selon laquelle la pneumonie caséreuse est précédée d'une hépatisation initiale à streptocoques ou à pneumocoques, éveillent la discussion et la critiquée.

Déjà Renaut, en 1879, soutenait que la pneumonie caséreuse est essentiellement une maladie tuberculeuse. Riel, dans sa thèse, prouve que les lésions histologiques

y sont de nature bacillaire, et Gamaleïa produit un travail confirmatif en 1891. — Leyden, en 1893, demandait des preuves de l'origine microorganique de la température, puisque la granulie donne de la fièvre. — Spengler, en 1894, distingue des infections mixtes actives et d'autres passives. Dès cette époque, en effet, la flore des crachats commençait à apparaître comme banale, les différences étant si peu marquées chez des malades à des stades très différents de la phtisie; on commençait à trouver le streptocoque trop fréquemment et avec une virulence bien peu marquée pour expliquer les diverses modalités de la bacilliose. ... Baugmarten, Troje, Fraenkel, contestent, en 1894, l'influence des microbes de la suppuration. — Strauss, la même année, rapporte les résultats négatifs de façon constante dans ses essais d'hémoculture, et il conclut : « En somme, les microbes étrangers, pneumocôques, staphylocoques, streptocoques, semblent n'intervenir, quand ils interviennent, qu'à titre d'éléments surajoutés, venant compliquer ou modifier plus ou moins le processus foncièrement tuberculeux dans son principe, dans son évolution, et par l'ensemble de ses caractères. »

De plus en plus, malgré les recherches bien souvent confirmatives, excepté pour le sang où la méthode s'est perfectionnée, les avis deviennent moins solides, les interprétations sont moins affirmatives, qu'il s'agisse d'examen de pus de cavernes, de crachats, de coupes de poumon (Schabad, Schröder et Mennes, Satawegsmayr, Kerchensteiner, Sorgo). — La présence des microcoques dans les coupes de parois de caverne est discutée; n'y at-il pas d'envahissement post-mortem ? l'enva-

hissement n'est-il pas agonique ? Dès lors, que faut-il penser des travaux si nombreux dans ce sens depuis 1888 ?

En 1899 puis en 1904, Auclair, suivi dans cette voie par Marie et Tiffeman (1908), Von Behring, Dominici et Ostrowsky, met en évidence le rôle du bacille de Koch par l'étude des poisons du bacille et clôture ainsi l'histoire de la pneumonie caséuse.

L'espoir fondé sur l'expérimentation doit, par ailleurs décroître d'année en année jusqu'à la thèse d'Halbron qui, par ses recherches négatives, en arrive à conclure : « Autant peut-être important le rôle des pneumopathies aiguës survenant chez des tuberculeux, autant est peu démontrée toute conception dualiste voulant admettre dans l'histoire de la phtisie pulmonaire, à côté d'une première période purement tuberculeuse, une deuxième période, constante et fatale d'infections mixtes.

Cependant, depuis 1906, les ouvrages sont nombreux où les crachats, le pus des cavernes, l'expérimentation, sont tour à tour étudiés. Les observations de Ménétrier et Légrain, Ribadeau-Dumas et Philibert sont nombreuses où le pneumocoque intervient pour précipiter l'évolution tuberculeuse. A part la clinique et l'anatomie pathologique qui fournissent peut-être des types d'infections secondaires, la bactériologie et les expériences n'apportent que des résultats négatifs (au point de vue valeur démonstrative), quoique comparables à ceux obtenus par les prédecesseurs. Ainsi, le travail de Veillon et Repaci, en ce qui concerne l'influence des aérobies sur l'évolution de la bacillose; les recherches de Duhot sur la tuberculose expérimentale du cobaye, concluent

contre les infections secondaires. Cette persévérance dans une voie qui semble n'être qu'une impasse, n'indique-t-elle pas qu'il demeure quelque chose de l'hypothèse de 1884, que ce quelque chose, peut-être minime, peut-être important, est à définir et à spécifier nettement par les rapports qu'il peut y avoir entre la présence des microorganismes autres que le bacille de Koch, dans les crachats, le pus des cavernes, et les formes cliniques de la tuberculose pulmonaire, la fréquence des complications, les degrés d'intoxication.

CHAPITRE II

Historique des faits

Bactériologie et anatomie pathologique

Le premier fait, point de départ de la si vaste série de travaux dont nous allons exposer brièvement les résultats, fut relevé par Koch lui-même : il s'agissait d'un sujet mort de granulie, dont les capillaires du foie, de la rate et surtout du poumon, contenaient un grand nombre de microcoques.

Quoique la citation suivante se trouve partout, il nous semble nécessaire de reproduire l'avis de Koch sur cette question du rôle des microorganismes étrangers à la tuberculose pure ; il montre, en effet, trop nettement la voie dans laquelle doivent s'engager tous les chercheurs du siècle passé : « Dans l'étude de la phtisie, il est à désirer que l'on s'occupe avec soin de ces combinaisons bactériennes ; on déterminera, sans doute, des microorganismes, qui, sans être pathogènes pour l'homme, peuvent cependant, dans des conditions favorables

comme dans les foyers ulcéreux du poumon; envahir l'organisme et exercer une influence décisive sur la marche et sur l'issue du processus tuberculeux. » L'indication donnée, restait à établir le plan des recherches à faire; il s'agissait de mettre en évidence les infections mixtes à l'autopsie, et de dépister leur influence, du vivant même des sujets. C'est ainsi que se généralisèrent, peu à peu, les examens du pus des cavernes, d'exsudats pulmonaires d'une part, les examens de crachats, de sang, d'autre part; un peu plus tard, apparaissent et se systématisent les recherches de micro-organismes dans les coupes de parois de cavernes et de divers points pulmonaires.

En ce qui concerne les crachats, dès le début, de multiples précautions furent prises contre les causes d'erreur dues à des contaminations, dans les voies respiratoires supérieures, ainsi que par la salive. La culture est la méthode préconisée pour ces recherches, des précautions spéciales doivent donc intervenir pour éliminer des crachats tout ce qui ne vient pas du poumon. Pfeiffer préconise un flambage de la partie superficielle de l'élément purulent choisi : le prélèvement est fait ensuite dans les parties profondes. On préfère bientôt à cette méthode celle des lavages de Koch et Kitasato. On agite ainsi le crachat recueilli depuis peu, successivement dans plusieurs récipients (boîtes de Pétri, petits tubes) contenant du sérum artificiel; le nombre des récipients varie suivant les auteurs, 6, 10, 20. Après le dernier lavage, une particule purulente est prélevée aseptiquement etensemencée : nous n'avons point de précision sur la quantité de crachat employée à cet

effet, ce qui ne nous a pas permis de comparer absolument les résultats des différents auteurs, au point de vue nombre de colonies obtenues.

Spengler, en 1901, propose un procédé différent : le crachat est plongé dans un grand ballon plein d'eau stérilisée, on agite; une partie du crachat se dissout tandis que des sédiments s'accumulent au fond du ballon; l'eau est décantée et changée jusqu'à l'obtention d'une dernière eau complètement limpide; le sédiment recueilli est lavé dans plusieurs boîtes de Petri et est prêt pour l'ensemencement.

Au début, les milieux de culture ont été un peu choisis empiriquement; peu à peu, selon les microbes que l'on recherchait, des milieux plus appropriés ont été employés. C'est ainsi qu'en 1903, Kerchensteiner cherchant à cultiver des anaérobies, employait la gélose au sang préconisée par Pfeiffer ainsi que le milieu au nutrose sérum proposé par Wassermann pour la recherche du tétragène. Qu'il nous soit permis de signaler que des espèces microbiennes peuvent être éliminées du fait des milieux employés. Veillon et Répaci, cherchant à cultiver des anaérobies, utilisent la gélose glucosée additionnée à 1 pour 1000 de nitrate de potasse.

En ce qui concerne les prélèvements du pus des cavernes, les ensemencements avec des fragments d'organe ou d'exsudats, les mêmes remarques sont importantes. Le choix des milieux, chez quelques auteurs, est dirigé par l'examen direct. (Chazarain-Witzel).

Des recherches, et non les moins nombreuses, ont été faites dans le sang des tuberculeux, et ceci comparative-ment chez des sujets apyrétiques, chez des sujets pré-

sentant le type de la fièvre hectique, loin du terme de la maladie ou encore en pleine période agonique. Enfin, en ce qui concerne les recherches histologiques, signalons que la plupart des auteurs ont cherché à mettre les éléments microbiens en évidence par coloration avec la méthode de Ziehl et la méthode de Gram.

Les principaux faits ont ainsi été mis en lumière suivant les techniques que nous venons de signaler. Qu'il nous soit permis de rappeler maintenant quels sont ces faits; **Babès**, en 1888, pratique l'autopsie de 93 enfants, dont 10 seulement étaient morts de tuberculose avérée; dans 65 cas il a trouvé des adénopathies trachéo-bronchiques, alors que les microbes, causes de la mort, ont été isolés et cultivés. — Dans 52 cas de tuberculose infantile, il a trouvé, à côté du bacille de Koch, d'autres bactéries pathogènes dans les organes tuberculeux : le streptocoque, le staphylocoque, les diplocoques, un microbe « nécrophore et hémorragipare », le gonocoque, le bacille du pus bleu.

Cornil et Babès, en 1890, trouvent constamment à la coupe de poumons tuberculeux, « dans les pneumonies aiguës, suraiguës, soit lobulaires, soit limitées à un îlot autour des tubercules, dans les diverses formes de la pneumonie caséine » (Les bactéries), une grande quantité de microcoques et de bactéries appartenant à la pneumonie.

Mosny, en 1891, fait l'histologie et la bactériologie de pneumonies chez des enfants morts de tuberculose après une atteinte de rougeole : il isole des streptocoques et des pneumocoques.

Czaplewsky signale une foule de microorganismes dans les crachats des phtisiques.

Aviragnet, en 1892, met en évidence, dans des coupes de poumons d'enfants morts phtisiques, du streptocoque ou du pneumocoque. Cornet, la même année, examine 20 expectorations de tuberculeux pulmonaires et trouve toujours du streptocoque, du staphylocoque et quelques bacilles immobiles.

— Tchistowitz met en évidence, dans le pus d'une caverne communiquant avec l'extérieur par une fistule cutanée, à côté du bacille de Koch, le « coccus albus non liquéfiens », le « bacillus agilis », le « bacillus fongöide », et le staphylocoque doré.

Ziegler (1892), signale des pneumonies (par aspiration), riches en cocci qu'il juge capables de susciter des phlegmasies banales.

En 1893, Ortnier étudie 27 cas de broncho-pneumonies lobulaires dans la tuberculose granulique; ces 27 cas lui fournissent, 23 fois, dans les coupes et dans les cultures (par ensemencement avec des fragments pulmonaires), le microcooccus pneumoniae. Dans un cas de pneumonie caséeuse lobaire, il retrouve le même microcoque, ainsi que dans 4 cas sur 5 de pneumonie pseudo-lobaire caséeuse (le 5^e ne le présentait qu'à la coupe). « Au contraire, dans quelques cas de tuberculose granulique chronique sans inflammation des tissus voisins reconnaissable à l'œil nu, il ne trouva que trois fois un cocci. » (Halbron, p. 24).

Jakowsky, la même année, fait 9 ensemencements avec du sang prélevé chez des phtisiques par piqûre du

doigt : il obtient 8 cas positifs avec du streptocoque et du staphylocoque.

Pétruschty obtient des cultures de streptocoque (dont une virulente pour la souris) par ensemencement avec du sang.

Charrin et Ducamp publient l'observation d'un sujet tuberculeux pulmonaire présentant un abcès du poumon, dont le pus donne à la culture du colibacille et un streptocoque.

En 1894, Pasquale cite le cas de 82 phtisiques chez lesquels il a noté la présence du streptocoque dans les crachats; il publie l'observation d'une méningite tuberculeuse où il isole en même temps que le bacille de Koch un streptocoque : il devait ensuite publier six observations de sujets tuberculeux chez lesquels il a pu prélever, à côté du bacille de Koch, le streptocoque, et ceci dans les poumons, les plèvres, les ganglions lymphatiques, l'épendyme des ventricules latéraux.

Huguenin présente deux cas où il a pu isoler du sang de deux phtisiques un streptocoque, ainsi qu'une ponction de la rate positive donnant aussi un streptocoque.

Straus signale, en 1894, 13 cas négatifs dans 13 examens de sang. Vaquez en rapporte 17, négatifs aussi, tandis que Spengler présente 50 cas de phtisie avec présence de streptocoque dans les crachats presque constamment (dans 43 cas), 7 cas présentaient du bacille de Koch pur.

Dans sa thèse, Mangin-Bocquet rapporte, en 1896, sur sept examens de sang, 2 positifs, tandis qu'il isole dans 3 cavernes des diplocoques, des streptocoques, des tétragènes, ainsi que le bacille pyocyanique.

L'année 1897 apporte le mémoire de Schabad : 31 cas de crachats fournissant du streptocoque, du pneumocoque, du staphylocoque, du pneumobacille. 17 cavernes présentent le bacille de Koch pur seulement 1 fois, seul avec le tétragène, 2 fois, tandis que les 14 autres présentent le streptocoque, le pneumocoque, le staphylocoque, le colibacille. Enfin, sur huit sangs examinés, 7 tubes demeurent stériles, la huitième culture étant probablement due à une contamination.

En 1898, paraît le travail de Saint-Arlaud, de Vevey, sur la flore et la faune des cavernes : 35 cavernes, sur 21 cadavres, donnent le streptocoque, le pneumocoque, le colibacille, des sarcines et des champignons. Spillmann signale, au IV^e Congrès de Médecine interne, 2 pleurésies purulentes à pneumocoques, chez 2 tuberculeux pulmonaires. Schütz rapporte 30 cas de crachats où il retrouve fréquemment le streptocoque et le staphylocoque, souvent ensemble ; 18 de ces phtisiques présentaient en outre dans leurs crachats et dans leurs cavernes un bacille pseudo-diphtérique pathogène pour le cobaye. Schröder et Mennes signalent la possibilité d'une association phtisie-mycose et rendent compte de 30 examens de crachats faits chez des phtisiques : ces 30 malades donnent 29 fois un streptocoque et 1 fois du staphylocoque.

1899 est marqué par la publication de Sata, lequel a pratiqué dans 21 cas de phtisie desensemencements sur gélose glycinée par frottis d'exsudat, de fragments de poumons présentant des lésions de tout âge et de toute nature, tandis que par ailleurs, il employait la méthode histologique. Il est à signaler, avant de lire ses résultats,

qu'il ne compte comme positifs que les examens où la coupe a mis en évidence des microorganismes; ainsi, 6 cas sont donnés comme infection tuberculeuse pulmonaire pure, alors que 4 fois, des microbes variés s'étaient développés sur gélose glycinée. Ces restrictions faites, il a trouvé le streptocoque, le staphylocoque pyogène, le pneumocoque et un pseudo-diphthérique, ces deux derniers dans des régions présentant une inflammation assez marquée. La même année, Béco, traitant de l'infection agonique des tuberculeux, rapporte l'insuccès de ses recherches dans le sang de 20 tuberculeux à l'agonie.

Zanoni, en 1900, rapporte les faits suivants : chez 14 phtisiques, des ponctions du poumon ramènent du sang qui se montre stérile dans 8 cas, contenant du staphylocoque dans 6 cas (4 malades fébriles, 2 apyrétiques). Dès la même année, Teissier (P.), critique les ensemencements trop généraux pratiqués par ses prédécesseurs en ce qui concerne la recherche des microorganismes dans le sang : sur 53 malades, il obtient 2 fois du staphylocoque doré, quatre fois du staphylocoque blanc et 3 fois du streptocoque.

En 1901, Weysmayr, considérant 81 malades de sanatorium, trouve dans les crachats le bacille de Koch pur dans 35 cas, le streptocoque dans 43,5 %, le staphylocoque dans 28 %, leur association dans 21,7 % des cas, le tétragène et le pneumocoque se trouvaient ensemble dans quelques cas isolés. Sata complétait la même année son étude déjà signalée.

Kerschensteiner, employant la méthode des lavages de Kitasato (1903), et ne considérant comme positifs

que les cas où poussaient plus de 20 colonies par plaques, ensemence les milieux de cultures précédemment indiquées avec les crachats de 35 tuberculeux. Ses résultats sont les suivants : streptocoque, 74,3 % ; staphylocoque, 51,4 % ; tétragène, 48,6 % ; bacille d'apparence diphtérique, 40 % ; microcoque, 37 % ; Pfeiffer, 14,3 % ; pneumocoque, 11,4 % ; streptothrix, 11,4 % ; Friedlander, 2,8%. Il indique, de plus, selon que les malades avaient ou n'avaient pas de la fièvre, les proportions suivantes : tuberculose apyrétique, 9 cas ; staphylocoque, 33 % ; streptocoque, 78 % ; pneumocoque, 22 % ; tétragène, 78 % ; Phtisiques, 21 cas : staphylocoque, 48 % ; streptocoque, 67 % ; pneumocoques, 11 % ; tétragène, 48 %. Il examine, de plus, le sang de 194 phtisiques et n'obtient de cultures que dans 20 cas à l'agonie. Sallet, dans sa thèse sur les cavernes pulmonaires et leur flore mycosique, rapporte l'examen de 12 cavernes, dont 4 présentaient des espèces du groupe du muguet.

En 1904, Sordo examine des malades de sanatorium : il procède à un lavage énergique des crachats, dans 20 boîtes de Pétri : 12 phtisiques dont les crachats donnent : dans 8 cas du bacille de Koch et quelques colonies de cocci qu'il considère comme des impuretés : dans 3 cas, des plaques stériles (chez des malades avancés) ; dans 1 cas (apyrétique), des bacilles de Koch et des cocci. Chazarain-Wetzel publie, dans sa thèse, les résultats suivants : 30 tuberculeux pour lesquels les crachats ont donné à la culture dans les divers milieux : entérocoque, 30 fois sur 30 ; colibacille, 8 fois ; bactérium termo, 8 fois ; staphylocoque doré, 8 fois ; staphylocoque blanc, 6 fois ; Friedlander, 6 fois ; tétragène, 4 fois ; Pfeiffer, 4 fois.

Lemierre, dans sa thèse, rapporta les observations de 8 sujets cavitaires profondément infectés chez lesquels le sang s'est toujours montré stérile.

Thue, en 1905, publie une statistique importante :
1° 207 phtisiques, dans les crachats desquels il trouve, dans 61 cas seulement, des microorganismes en plus du bacille de Koch; 2° 129 examens de cavernes, dont le contenu s'est montré stérile, le bacille de Koch étant excepté, dans 69 cas.

Avec l'année 1906, nous avons la thèse d'Halbron, dont les conclusions dépendent plutôt de l'expérimentation. En 1907, Spillmann, Simon et Richard rapportent un cas de tuberculose pulmonaire ulcéro-caséuse à marche rapide, où le sang fournissait un bâtonnet semblable au « *Bacillus méésentéricus vulgatus* » et un autre élément semblable au Bacille de Bienstock. En 1908, nous connaissons la communication de Parrichi, de Gênes, lequel a examiné le sang de 4 phtisiques, 15 jours, 2 mois, 15 mois avant la mort, et qui a isolé un pneumocoque, sans réaction spéciale, pathogène pour la souris. En 1911, Karwacki signale le cas de deux tuberculeux qui présentaient un streptothrix dans leurs crachats. En 1912, la thèse de Braun comprend 8 cas d'infection à pneumocoques chez des tuberculeux pulmonaires. Ménétrier et Legrain publient une observation d'hépatisation pneumonique chez un sujet atteint de granulie et Ribadeau-Dumas et Philibert rapportent plusieurs observations d'infections à pneumocoques chez des enfants tuberculeux. Veillon et Repaci publient la même année les résultats de leurs travaux : leur plan était de suivre parallèlement l'évolution clinique, la structure anatomique,

la flore aérobie et anaérobie des crachats, du pus des cavernes, du tissu pulmonaire, des épanchements et du sang : parmi les aérobies, ils ont trouvé, comme leurs prédécesseurs, le streptocoque de la salive, le streptocoque pyogène, les staphylocoques doré et blanc, un pseudo-méningocoque, le Friedlander, un pseudo-diphthérique, le Protéus 1 fois, des sarcines et 1 cocus de façon très rare. Parmi les anaérobies, sont à retenir : le *B. ramosus*, le *B. fragilis*, le *B. ramosoides*, le *Staphylococcus parvulus*, le *B. funduliformis*, le *B. perfringens*, le *Spirillum crassum*. Les cavernes sans autre agent infectieux que le Bacille de Koch sont rares. La flore microbienne aérobie ne semble pas influencer l'évolution de la maladie ; la flore microbienne anaérobie donne lieu aux processus putrides et gangréneux, bien connus.

En 1913, Avery et Lyall établissent que la flore des crachats ne diffère pas, que l'on ait affaire à des tuberculeux ou à des bronchectasiques. D'autre part, ils ont examiné le sang de 5 bronchectasiques, de 7 tuberculeux au début, de 65 tuberculeux moyens, de 38 avancés et 4 au moment de la mort, sans trouver à aucun moment de bactériémie caractérisée.

En 1914, Ernst Peters essaye de déterminer la part de l'infection mixte par les réactions humorales, fixation de l'alexine par le sérum des malades et les microorganismes notés dans leurs crachats, réaction d'agglutination. Il trouve des réactions positives dans des cas où les crachats présentent des éléments microbiens autres que le bacille de Koch, mais aussi dans des cas où le bacille de Koch est pur.

En 1916, incidemment, Bachmeister cite 6 cas de bron-

chites à pneumocoques chez des tuberculeux. Fairfack Hall et Harvey publient, en 1917, leurs recherches sur les infections dans le sang des tuberculeux: ils trouvent que le sang est infecté chez 2 malades sur 43 examinés. Hall décrit le *Streptococcus non hémolyticus* comme l'agent pathogène le plus fréquent dans la tuberculose pulmonaire.

H.-J. Corper, W.-G. Donald et H.-W. Autz rapportent 9 cas de cultures positives avec le sang sur 216 phtisiques (4 staphylocoques considérés comme des contaminants; 1 tétragène, 2 pneumocoques, 2 streptocoques). De plus, 30 % des crachats révèlent du pneumocoque ou du streptocoque. Enfin pour clore cette longue énumération de faits citons, pour cette même année 1919, le travail de H.-J. Corper et J.-J. Enright. Ces expérimentateurs ne mettent point en évidence les microorganismes des crachats par culture mais par inoculation intrapéritonéale chez la souris. Ils pratiquent de la façon suivante: le crachat est lavé puis une quantité évaluée à 0,05 cc. est prélevée et diluée dans 0,5 cc. de sérum artificiel. L'exsudat péritonéal où le sang du cœur fournit dans certains cas du streptocoque ou du pneumocoque; mais les auteurs ne trouvent que peu de différence entre les crachats des tuberculeux et la salive ou les crachats de sujets sains.

Tels sont, à notre connaissance, les divers faits, soit bactériologiques, soit anatomo-pathologiques qui ont servi d'abord de base à la théorie des infections mixtes et qui finalement semblent pousser à sa disparition; ce n'est là, d'ailleurs, qu'un côté de la question et d'autres études ont été faites, d'autres résultats ont été obtenus

en vue de démontrer le rôle prépondérant des micro-organismes, hôtes si fréquents des cavernes pulmonaires dans l'évolution fatale de la maladie, nous voulons parler des résultats de l'expérimentation.

EXPERIMENTATION

Ayant ainsi isolé des crachats, du contenu des cavernes ou par ensemencement avec des fragments de poumon ou avec du sang, différents microbes dont les principaux types, le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, le tétragène, l'entérocoque, se retrouvent parfois avec une constance presque parfaite, pour prouver la réalité des processus infectieux mixtes, encore fallait-il montrer la virulence de ces microorganismes, sinon pour l'individu sain, du moins pour l'individu tuberculeux, et particulièrement chez lui. Ces tentatives demeurent sans résultats décisifs : Koch et Petruschty (cité par Halbron, p. 28), ont pratiqué, chez deux tuberculeux présentant du streptocoque dans leurs crachats, des cultures de streptocoque et ceci à des doses bien supérieures à la dose mortelle pour le lapin; ils n'eurent aucun signe d'infection: aussi les divers auteurs ont pensé que ces malades étaient peut-être immunisés, remarque à rapprocher peut-être de la communication plus récente d'Ernest Peters. Kerschensteiner, dans le même but, a injecté des cultures de streptocoque isolé de crachats de phthisiques à un sujet sain; il a obtenu une légère infection se rapprochant en tous points d'un erysipèle bénin. Enfin, de nombreux auteurs ont cherché à montrer la virulence des germes isolés par inoculation

aux animaux de laboratoire, mais il est à remarquer que la virulence pour le cobaye, le lapin, la souris ne veut pas dire virulence ni pour l'homme sain ni pour le sujet tuberculeux. Ces résultats sont donc dépourvus de toute valeur absolue. Ces difficultés prévues par Koch et exprimées déjà dans la citation que nous avons relevée au début de cette étude, ont poussé les auteurs dans une voie difficile; l'on parlait d'infections mixtes et les hypothèses ne manquaient pas où une véritable association microbienne entre le bacille de Koch et les germes provenant des cavernes ou des crachats, était prévue, semble-t-il, du seul fait de la présence constante de ces germes à côté du bacille dans les diverses lésions tuberculeuses. L'on rechercha l'influence du streptocoque, des staphylocoques, du tétragène sur la culture du bacille de Koch et inversement. Signalons rapidement les résultats: Babès montre que le bacille de Koch pousse bien sur une culture de streptocoque ou de pneumocoque, mais non sur la culture de staphylocoque; au contraire, le staphylocoque pousse très bien sur des cultures de bacilles tuberculeux. Huguenin paraît établir que ce dernier pousse mieux au contact de microbes pyogènes. Monti signale que le pneumocoque de virulence atténuée devient virulent en poussant à côté d'autres parasites. Trombetta montre que le streptocoque retrouve sa virulence perdue au contact d'une culture de microbes tuberculeux. Prudden a également cherché dans ce sens: il établit qu'un ensemencement mixte de streptocoques et de bacilles de Koch, en bouillon glyciné, donne une culture riche en streptocoque mais ne présentant point de bacillés. De même le milieu où a poussé le streptoco-

que demeure stérile si onensemence avec des bacilles de Koch. De même encore, Ramond et Ravaut obtiennent des résultats négatifs dans leurs tentatives « in vitro » et ne peuvent signaler qu'une action d'arrêt produite par les diverses variétés pyogènes sur les cultures bacillaires. Action d'arrêt semblable, signalée par Michelazzi, pour le tétragène. Des résultats en contradiction avec les précédents sont cités par P. Tessier, Morello et Vaccari: « Les produits extra et intra-cellulaires du staphylocoque doré, du bactérium coli, du pneumocoque de Fraenkel exercent une influence favorable sur le développement du bacille tuberculeux, mais n'en modifient pas la virulence. » Enfin, L. K. von Korynski montre l'influence favorable de la tuberculine sur les cultures de staphylocoques, de streptocoques, de colibacilles; les variations de virulence qu'il n'a étudié que pour le colibacille peut être marquée par une exaltation.

Ces divers résultats, bien souvent contradictoires, l'absence de virulence ou plutôt la virulence minime des microorganismes isolés devaient fatalement amener à essayer de reproduire chez l'animal ce que la plupart des auteurs crurent, pendant un temps, être la caractéristique de la phtisie humaine. Nous aurons l'occasion de dire plus loin ce que nous croyons devoir penser de l'expérimentation chez l'animal, en ce qui concerne l'infection tuberculeuse dans ses rapports avec la flore bactérienne des crachats ou des cavernes; qu'il nous soit permis de n'indiquer que les principaux travaux, après avoir signalé quel but pouvait être poursuivi par ce mode d'instigation.

Voir si les infections à streptocoques, à staphylocoques, etc., préalablement créées, étaient susceptibles de provoquer, lorsque le bacille de Koch intervient, une évolution tuberculeuse différente de celle provoquée chez des témoins sans infection ajoutée, ou encore chercher à mettre en lumière l'influence d'une infection secondaire sur l'évolution d'une tuberculose expérimentale préalablement réalisée, ce fut là le but poursuivi avec l'intention de tirer, en cas de réponse positive, cette conclusion: les infections non seulement compliquent la tuberculose, mais encore l'aggravent. Restait à définir quel critérium pouvait permettre d'établir une distinction entre les animaux infectés et leurs témoins; fallait-il chercher ce critérium dans une question de survie ou dans les lésions anatomo-pathologiques, quelle que soit la survie? Quel élément pouvait, en effet, marquer le mieux l'influence de telle ou telle infection secondaire sur la tuberculose des lapins et des cobayes, et de telle façon que les résultats de cette enquête soient applicables à l'évolution de la phtisie chez l'homme? C'est ici, en effet, qu'apparaissent les graves difficultés issues de la différence des témoins examinés, de la variété des contaminations, etc... Les résultats suivants vont montrer combien il est peu aisé de conclure, surtout si l'on ne perd point de vue la forme anatomo-pathologique normale de la tuberculose du lapin et du cobaye.

Citons, à titre de mémoire, les expériences de Bonhoff, de Nanotti, d'Arloing et Nicolas, de Sabrazès de Batz et Brengues, de Chrétien, de S. Arloing et Dumarest pour en arriver au mémoire de Kerschensteiner. Cet auteur expé-

rimente sur des lapins par injection intrachéale, de bacilles de Koch purs, d'un mélange de bacilles et de streptocoques, d'un mélange de bacilles et de staphylocoques et enfin, chez un dernier animal, d'un mélange de bacilles, de streptocoques et de staphylocoques. Les quatre lapins sont tous sacrifiés au 44^e jour et un seul présente des lésions pulmonaires très marquées (pneumonie caséuse du poumon gauche), ce lapin avait reçu le mélange bacille de Koch-staphylocoque; le staphylocoque ne put être retrouvé ni à la coupe, ni à la culture. Dans une seconde expérience, toujours sur le lapin, Kerschensteiner constate des lésions remarquablement importantes chez un animal succombé au 31^e jour après une injection dans la trachée de bacilles tuberculeux et de tétragènes : grosses lésions du foie (nodules caséux), et au poumon gauche, au sommet, une caverne de la grosseur d'une noisette, indépendamment de foyers caséux dans le lobe inférieur. La coupe et la culture du poumon ne donne point de tétragène, mais un cocco-bacille.

Ramond et Ravaut, en 1899, expérimentent sur le cobaye par injections intrapéritonéales ou sous-cutanées de bacilles tuberculeux et de pyogènes, suivies pendant 2 semaines, tous les 2 ou 3 jours, d'une nouvelle injection de saprophyte, tandis qu'un nombre égal de cobayes est tuberculisé par la même voie. Les lésions, au deuxième mois sont beaucoup plus prononcées chez les cobayes du premier lot que chez ceux appartenant au second lot.

Michelazzi affirme que l'infection à tétragènes consécutive à la tuberculisation, reproduit chez le cobaye les

lésions pneumoniques ou les cavernes de la tuberculose pulmonaire humaine; le fait remonte à 1902.

Morello et Vaccari montrent, par ailleurs, que les toxines augmentent la réceptivité pour le bacille de Koch, tandis que la résistance de l'organisme tuberculisé est affaiblie par ces mêmes produits.

Les recherches de Prudden, portant sur l'influence du streptocoque pyogène par injection intratrachéale chez le lapin tuberculeux, montrent la fréquence des cavernes, et l'absence de renforcement de la pneumonie exsudative. Le streptocoque n'a jamais pu être retrouvé dans les cavernes; il disparaît, en effet, du poumon, dans les 5 jours qui suivent l'injection.

Sata a présenté aussi de nombreuses expériences sur la question: il constate que le staphylocoque provoque de profondes modifications pulmonaires, dont la caractéristique est, chez les lapins morts rapidement l'infiltration pneumonique massive, et chez les lapins morts plus tardivement, l'infiltration pneumonique entre les tubercules. Chez le cobaye, le même auteur a retrouvé, même tardivement, dans le poumon et dans le sang du cœur, des staphylocoques alors qu'il n'établit point de différence entre la tuberculose pure du cobaye et la tuberculose compliquée.

En 1906, Halbron, dans sa thèse, apporte une étude très complète de la question en ce qui concerne le rôle du staphylocoque chez le lapin et chez le cobaye, préalablement ou postérieurement tuberculisé. Les diverses voies d'infections furent utilisées: 1° Injections d'un mélange de bacilles de Koch et de staphylocoques dans la veine porte; il note dans ce cas, chez le cobaye, une

atteinte plus profonde de la santé (amaigrissement), que chez les témoins n'ayant reçu que le bacille de Koch. 2° Injection d'un mélange de bacilles et de streptocoques dans la veine auriculaire du lapin : mort rapide par septicémie, les lésions diffèrent selon qu'elles appartiennent au point de vue étiologique au staphylocoque ou au bacille. 3° Inoculation de staphylocoques, secondaires à une inoculation intrapéritonéale de tuberculose : il y a enchevêtrement des diverses lésions mais elles gardent toujours leur cachet particulier. 4° Inoculation intratrachéale de staphylocoques chez le lapin tuberculeux : on peut obtenir des lésions inflammatoires suraiguës, d'une intensité telle, qu'elles sont difficilement superposables aux lésions pulmonaires humaines, dépendant théoriquement d'une infection secondaire ; parfois on ne distingue aucune lésion staphylococcique, ni aucune influence sur l'évolution tuberculeuse. Au cours d'autres expériences que nous aurons à envisager, Halbron arrive toujours à distinguer ce qui revient en propre à l'infection staphylococcique, sans reconnaître, par ailleurs, d'influence sur les processus à proprement parler tuberculeux.

Signalons au sujet de ces divers travaux, que nous n'avons guère de renseignements sur l'origine des bacilles infectants, et, qu'à l'heure actuelle, une certaine importance est attachée à cette origine de par les formes que revêtent, chez l'animal, les tuberculoses expérimentales. A ce propos, en 1914, Dühöt reprend ces recherches se basant sur les nouveaux procédés de tuberculisation des cobayes. C'est ainsi qu'il retire de 15 crachats de phtisiques, 8 fois du staphylo-

coque, 5 fois l'entérocoque, 3 fois le streptocoque, 2 fois le tétragène, 1 fois un pseudo-diphthérique. Il fait des cultures de ces éléments sur gélose. (Le pneumocoque est éliminé faute de milieu plus approprié). 3 lots de 16 cobayes. Le 1^{er} lot est tuberculisé avec 0^{mm} 001 de bacilles bovins, par injection sous-cutanée: après 6 semaines est faite une inoculation avec 1 % de culture sur gélose. Le 2^e lot est tuberculisé par instillations intraoculaires de 0^{mm} 5 de bacilles et, après 6 semaines, subit une inhalation de particules liquides pulvérisées provenant d'une émulsion de la culture sur gélose. Le 3^e lot est tuberculisé par inhalation, pendant 15 minutes, de particules liquides émanées d'une culture de bacilles, à raison de 0,05 pour 50 cc d'eau salée; 6 semaines plus tard, ces mêmes cobayes font 8 inhalations dans les mêmes conditions que ceux du second lot. Ces divers cobayes ont présenté une évolution semblable, et, à l'autopsie, les lésions constatées, variables suivant les divers modes d'infection tuberculeuse, n'étaient pas différentes chez les animaux infectés secondairement et chez les témoins.

Tels sont les principaux faits apportés par l'expérimentation en vue de juger de l'influence ou de la passivité des divers agents pyogènes des crachats et de la flore des cavernes, sur l'évolution de la tuberculose pulmonaire humaine.

CHAPITRE III

Recherches personnelles et recherches rapportées

Les observations suivantes proviennent du service de M. le professeur P. Courmont, lequel a bien voulu nous accueillir dans son laboratoire, guider patiemment notre technique et attirer notre attention sur bien des points particuliers que nous aurons l'occasion de signaler.

OBSERVATION I

1° Il s'agit d'un homme de 29 ans, métallurgiste, le 6° de 8 enfants (1 frère mort de pleurésie, 1 mort de grippe), sans antécédents héréditaires nets. Antécédents personnels : une fistule à l'anus contractée pendant la guerre ; fistule pour laquelle il fut opéré et qui fut suivie d'un rétablissement rapide et complet. Il entre à l'hôpital (service de M. le D^r Paviot), le 6 novembre 1920, pour « toux et amaigrissement ». La maladie semble

avoir débuté il y a 5 mois par une faiblesse progressive, de la toux avec expectoration jaunâtre moyennement abondante. Sueurs nocturnes. Amaigrissement 8 à 10 kilos. Etat général mauvais, le soir la température est à 39. L'examen des poumons révèle, à droite, une tuberculose ulcéro-caséeuse en évolution, étendue au 2/3 supérieur. Le poumon gauche ne présente rien à signaler. Le malade est adressé à M. le professeur Courmont, en vue de la possibilité d'un Forlanini. Examen confirmatif le 13 novembre 1920. Le côté gauche ne présente rien de net, cependant la respiration n'est pas absolument pure, un peu saccadée sous la clavicule et un peu soufflante dans la fosse sous épineuse. La température oscille entre 38 et 39 avec tendance à dépasser ce chiffre. Tachycardie. Réaction de Moriz-Weiss positive; cuti-réaction négative. Le 23 novembre 1920, la radioscopie montre, à droite, une vaste spéléonque claire à la clavicule, au-dessous, bande horizontale obscure, large de 2 doigts; la moitié inférieure est couverte de pommelures foncées. A gauche, pommelures nettes en dessous de la clavicule, en rapport avec le foyer d'auscultation. A cette date, en effet, on met en évidence, en arrière au sommet, de la rudesse avec peut-être quelques râles, tandis qu'un foyer de râles fins inspiratoires est nettement perceptible un peu au-dessus de l'extrême base. La température en plateau oscille autour de 39, et le 3 décembre, décès.

Le séro diagnostique tuberculeux pratiqué le 2 décembre 1920 donnait + 10 — 20.

Les crachats frais examinés à plusieurs reprises, après lavage à l'eau distillée, donnent à l'examen direct des diplocoques gardant le Gram assez nombreux, 5

par champs, des streptocoques en rares chaînettes, quelques rares amas de staphylocoques. Une fois nous avons trouvé du tétragène, le 1^{er} décembre, 4 ou 5 éléments sur une lame. Les bacilles de Koch étaient très nombreux.

A l'autopsie nous avons trouvé à droite : 1° une caverne de la base de la grosseur d'une noix, contenant un pus verdâtre lié. Plusieurs étalements sur lames furent pratiqués avec ce pus prélevé à la pipette et colorés par le Gram et par le Ziehl; nous avons aussi mis en évidence des diplocoques à Gram positifs (2 par champs en moyenne), de rares pneumocoques, ainsi que des bacilles tuberculeux très nombreux, de formes variées, longs et courts, granuleux et homogènes.

2° Une cavernule du lobe moyen de la grosseur d'un gros pois, dont le pus présentait le même aspect et la même flore que précédemment.

3° Une grosse caverne du sommet présentant un pus roussâtre très liquide : examen direct : cocci divers, dont streptocoques, bacilles de Koch nombreux.

A gauche. Les lésions sont beaucoup plus étendues qu'on ne pouvait le supposer, elles sont surprenantes eu égard aux signes physiques perçus le 23 novembre : 1° Une grosse caverne du sommet présente un pus liquide jaunâtre où l'examen direct décèle quelques pneumocoques, ainsi que de nombreux diplocoques prenant le Gram. Nombreux bacilles de Koch; 2° Un tubercule blanc caséeux du lobe moyen a été énucléé et écrasé entre deux lames : plusieurs étalements faits consécutivement nous ont montré, à côté du bacille de Koch, des amas de staphylocoques assez nombreux, un tous les deux

champs, ainsi que quelques tétragènes, 8 ou 10 éléments sur 3 lames.

Au total, cette observation peut être intéressante étant donné l'évolution générale rapide de la maladie, et en particulier pour la rapidité extrême de l'envahissement du poumon gauche, alors que ce malade était envoyé à peine un mois avant sa mort en vue d'être traité par la méthode de Forlanini. Dans cette évolution rapide, les microbes découverts dans les diverses lésions, n'ont-ils pas une part ? N'ont-ils pas une part dans les caractères du pus, couleur, fluidité ? Leur présence dans un tubercule caséeux, facilement énucléé ne doit-elle pas être prise en considération ?

Observation II. — Il s'agit d'une femme de 38 ans, entrée à l'hôpital le 8 janvier 1921 pour hémoptysie. Antécédents collatéraux : 1 frère mort de phtisie, un autre de méningite. Pas d'antécédents personnels. Mariage en 1917 avec un coxalgique, bronchitique probable. Grossesse en 1919 et, à ce moment, début de la maladie, toux, amaigrissement : aggravation par l'allaitement. 8 hémoptysies depuis mai 1920. L'intégrité du poumon gauche semble complète, tandis qu'à droite, sur toute la hauteur, de nombreux râles de tous calibres sont perçus. Le température, à 37 lors de l'entrée, monte progressivement jusqu'à 39, oscille autour de 39 jusqu'au 23 janvier où elle dépasse 40. Le 24, les 2 poumons sont infiltrés de râles fins en pluie de haut en bas. Dyspnée intense. Décès le 26 janvier 1921.

Une analyse de crachats faite à l'Institut bactériologique, le 20 janvier, ne montrait point de bacilles de

Koch. Le 24 janvier, nous avons pratiqué l'examen d'un crachat frais encore hémoptoïque : plusieurs lames nous ont montré la présence d'un cocco-bacille ressemblant fort à du Pfeiffer, de pneumocoques et de streptocoques, les diverses lames étaient toutes très riches, par contre, nous n'avons pas trouvé de bacilles de Koch.

A l'autopsie l'on constate qu'il s'agit à côté de lésions anciennes du sommet droit, d'un processus de densification, d'hépatisation avec infiltration disséminée de petits tubercules péribronchiques généralisé aux deux poumons. L'examen microscopique nous montre : 1° liquide purulent jaune roussâtre prélevé dans la trachée et la bronche gauche; très rares bacilles de Koch, isolés, homogènes; de petits diplocoques fins à Gram positifs; des pneumocoques, un bacille trapu à Gram positif, des streptocoques; ces divers éléments se présentent 2 ou 3 par champs; tétragène, 1 tous les quatre champs; très rares amas de staphylocoques. Le streptocoque et le pneumocoque sont prédominants. 2° Petite caverne du sommet droit contenant un pus roussâtre; bacilles de Koch homogènes, quelques-uns granuleux, streptocoques, pneumocoques, diplocoques à Gram positif (2 par champ); staphylocoques, bacilles genre Loeffler long, tétragènes rares. 3° Tubercule ramolli du sommet droit : Ni bacilles de Koch, ni autres éléments, sauf un ou deux diplocoques à Gram positifs dans quelques champs, sur 2 lames. 4° Cavernule du lobe moyen, pus jaune vert : bacilles de Koch en amas courts, très modifiés, purs. 5° Cavernule récente du lobe supérieur droit, pus caséeux, sans bacilles ni autres éléments. 6° Exsudat de

la coupe de sommet gauche : cellules diverses, sans éléments microbiens.

Qu'une complication, en dehors même de l'hémoptysie, peut-être d'ailleurs à l'occasion de celle-ci, soit venue modifier l'évolution d'une tuberculose jusqu'alors susceptible d'être classée avec les tuberculoses chroniques, semble ici hors de doute. La mort est survenue en dix-huit jours avec l'envahissement de la totalité des deux poumons par un certain degré d'hépatisation d'une part, par une infiltration de tubercules péribronchiques très nets d'autre part; est-ce à dire que les microbes reconnus, soit dans les crachats, soit à l'autopsie, n'aient joué aucun rôle dans cette évolution si soudaine débutant après une hémoptysie d'importance très moyenne, mais traînante et longue à tarir. Nous voudrions souligner aussi les différences signalées plus haut entre les bacilles de Koch de la bronche gauche et des diverses cavernes et ceux de la cavernule du lobe moyen.

Observation III. — Il s'agit d'un charpentier âgé de 42 ans. Sans antécédents. Bronchite en 1917. Réformé pour bronchite en 1918. Continue à travailler jusqu'en juillet 1920. Aggravation d'un état de santé déjà atteint : bronchite compliquée de gastro-entérite. Amaigrissement 10 kilos. Entre à l'hôpital le 30 décembre 1920. Tuberculose ulcéro-caséeuse, lésions diffuses à droite avec symphyse pleurale et foyer limité sous cardiaque à gauche. Radioscopie confirmative, plus positive en ce qui concerne le côté gauche. Température autour de 39°. Séro-diagnostic + 10 $\pm$ 20. Cuti négative. Réaction de Moriz Weiss, positive.

Le 11 décembre, présence de nombreux bacilles de Koch dans les crachats. Le 3 décembre, examen d'un crachat frais, lavé : bacilles de Koch très nombreux. Diplocoques à Gram positif très nombreux. Diplobacilles prenant le Gram. Streptocoques rares, ainsi que rares bacilles, courts, les uns isolés, les autres par deux, à Gram négatifs. (Un examen précédent avait montré les mêmes éléments avec prédominance de diplocoques gardant le Gram, à gros grains et à grains fins.

L'autopsie nous a montré à droite : I° Une caverne du sommet de la grosseur d'un œuf de poule, très anfractueuse, contenant un pus rouille ou chocolat. On y trouve une flore très riche dont les éléments sont les suivants : 1° Bacilles de Koch très nombreux, granuleux; 2° gros et petits diplocoques, ces derniers nettement encapsulés, les deux assez nombreux et prenant le Gram; 3° de gros bacilles assez rares à Gram positif; 4° du pneumocoque net, assez rare; 5° du staphylocoque, rares amas; 6° du streptocoque en très nombreuses chaînettes; 7° 5 ou 6 tétragènes pour 30 champs; 8° un bacille genre Loeffler long.

II° Une caverne un peu plus grosse qu'un œuf de pigeon, sous-jacente, contenant un pus jaune, un peu teinté de marron, assez lié. La flore microbienne y est également très riche : 1° bacilles de Koch, granuleux, mais moins que ci-dessus; 2° gros diplocoques, gardant le Gram, entourés souvent d'une capsule; 3° peu de streptocoques; 4° gros bacilles à Gram positif, un tous les 3 champs; 5° des pneumobacilles; 6° rares bacilles petits, courts, ne prenant pas le Gram.

III° Un tubercule ramolli du tiers inférieur, présentant

un pus crémeux, jaune-vert. 1° bacilles de Koch, nombreux, granuleux, véritables chaînettes, semblables à des chaînettes de streptocoques; 2° gros diplocoque à Gram positif; 3° bacilles encapsulés, non à Gram négatif; 4° bacilles rares genre Loeffler, long; 5° staphylocoques, rares amas; 6° pneumocoques, un tous les 3 champs en moyenne.

IV° Une caverne du sommet, mais plus antérieure que les précédentes, de la grosseur d'un œuf de poule, contenant un pus jaune. On y trouve : 1° bacilles de Koch rares, granuleux assez souvent; 2° petits bacilles très fins, ne prenant pas le Gram, 3 ou 4 par champ, en moyenne; 3° un diplocoque à grains fins, prenant le Gram; 4° streptocoque, rare; 5° longs bacilles encapsulés, à Gram positif; 6° pneumocoques assez rares, un tous les 4 champs; 7° microcoques, 1 tous les 4 champs, probablement *micrococcus cantanhelis*.

Le poumon gauche présente : I° une caverne du sommet postérieur, de la grosseur d'un œuf de poule, plus grosse même, très anfractueuse; pus roussâtre contenant : 1° bacilles de Koch peu nombreux; 2° streptocoques; 3° diplobacille court, à Gram positif. II° une grande caverne plus antérieure du tiers moyen, déchiquetée, de la grosseur d'un gros œuf. On trouve : 1° bacilles très nombreux, homogènes; 2° pneumocoques et diplocoques, gardant le Gram, très nombreux; 3° staphylocoques, rares amas; 4° gros bacilles, à Gram positif; 6° diplocoques ne prenant pas le Gram; 7° *micrococcus catarrhalis*.

En résumé, partout des bacilles de Koch en grand nombre, sauf à gauche dans la première caverne, où

ils sont au total assez rares ; une grande différence entre ceux de la 2^e caverne à droite et les autres, ces derniers étant rarement homogènes et parfois formant de véritables chaînettes à grains très différenciés. On trouve partout ou presque partout, et de façon aussi abondante, des diplocoques prenant le Gram, qu'ils soient à gros grain ou à grains fins ; ces éléments étaient présents en grand nombre dans les crachats.

Nous avons là le type des tuberculeux à grosses lésions ouvertes où la question d'infection mixte se pose, ayant en sa faveur les plus précieux arguments que nous aurons à reprendre lors de notre discussion.

Au total, chez les trois sujets que nous avons pu suivre cliniquement et dont nous avons pu examiner les crachats frais, nous avons étudié 16 cavernes, cavernules, tubercules ou exsudats. Nous avons trouvé le bacille de Koch pur une seule fois, partout ailleurs il était au milieu d'une flore assez riche et assez comparable à la flore des crachats. Ces trois sujets ont présenté une évolution où l'on pourrait retrouver l'influence des infections secondaires, si infections secondaires il y a. En fait, sans qu'il nous soit possible de dire ce qui revient à tel ou tel agent dans la production de la fièvre, dans l'extension rapide des lésions, nous pouvons dire qu'à côté du bacille de Koch, comme nos prédécesseurs, nous avons trouvé surtout : des streptocoques, des diplocoques à Gram positif, des staphylocoques, des pneumocoques, des tétragènes, des bacilles indéterminés.

Nous rapportons maintenant les résultats d'exams de l'expectoration de 36 tuberculeux avancés. Ces exams ont été pratiqués de 1917 à 1919 à l'hôpital de

St-Genis-Laval, dans le laboratoire de M. le professeur Rodet auprès duquel j'ai travaillé pendant près de deux ans et qui a bien voulu me communiquer le résultat de ses recherches sur la flore microbienne des crachats ainsi que sur les tentatives de vaccinothérapie que l'on trouvera plus loin.

Les crachats sont recueillis le matin après deux lavages de la bouche avec de l'eau bouillie additionnée d'eau oxygénée. Aussitôt émis ils sont lavés de la façon suivante : placés dans une capsule métallique percée de trous (passe-thé), soigneusement flambée, ils reçoivent un jet d'eau stérilisée qui les lave, les débarrasse du mucus et de la salive. L'ensemencement est fait sur gélose en boîte de Petri; l'on étudie ensuite les caractères morphologiques et biologiques des diverses colonies isolées.

Sur 36 malades, le streptocoque a été trouvé.....	25 fois
— le staphylocoque.....	15 fois
— l'entérocoque	15 fois
— le staphylocoque.....	11 fois
— un bacille coliforme.....	9 fois
— un bacille d'apparence diphtérique.....	5 fois
— microbes indéterminés.....	4 fois

L'absence du pneumocoque tient sans doute au manque de milieu favorable à la culture, à moins qu'il ne disparaisse dans l'expectoration des malades très avancés comme ceux qui ont fourni les résultats précédents.

Auto-vaccins. — Durant l'année 1916-1917, M. le professeur Rodet voulut bien nous confier, sous sa direc-

tion, la préparation d'auto-vaccins, à partir d'éléments pyogènes isolés de l'expectoration de phtisiques. Les préparations étaient destinées à être injectées comme agents thérapeutiques, dans le cas où une infection secondaire pouvait être supposée. L'on cherchait ainsi à établir d'un coup, par une thérapeutique spécifique, le diagnostic d'infection surajoutée et le traitement curatif de la complication.

Quoique portant sur plus de 40 sujets, les résultats obtenus, de 1917 à 1920, ne permettent aucune conclusion formelle. Les tentatives furent d'ailleurs timides et pratiquées chez des sujets très avancés. Les doses varièrent, en effet, de 10 à 100 millions d'éléments microbiens stérilisés, ce chiffre bien rarement atteint ne fut jamais dépassé. Cependant, il est à signaler que trois ou quatre sujets ont présenté, coïncidant avec les injections, une certaine rémission dans l'extension de leur maladie et qu'il en est un qui, près d'un an après un premier traitement, ayant repris son travail (chaî-niste), réclama une nouvelle série d'injection.

Halbron, en 1906, notait une certaine influence heureuse des injections de cultures stérilisées de staphylo-coques chez les cobayes et les lapins tuberculeux.

CHAPITRE IV

Discussion

1° Les infections mixtes

Nous connaissons dans ses grandes lignes l'évolution de la théorie des infections mixtes en tuberculose pulmonaire, nous connaissons aussi les principaux faits tour à tour apportés pour sa défense et pour sa critique. Devant ses faits, et devant l'opinion défavorable des divers auteurs, nous devons chercher à établir si réellement l'inexistence des infections mixtes a été démontrée. Au premier abord, les faits sont-ils si démonstratifs que le monde médical semble le croire ?

Les faits qui rapprochent, au point de vue étiologique, la pneumonie caséuse, du bacille de Koch, qui montrent la possibilité de températures élevées, de signes d'intoxication profonde avec des processus tuberculeux purs, prouvent-ils qu'il n'y a pas de processus infectieux mixtes ?

Ceux-ci sont peut-être plus rares que l'on ne le pensait au temps de Koch, de Babès, de Straus; l'infection mixte, dans son sens précis est peut-être moins banale, mais est-il prouvé qu'elle n'existe jamais, même avec sa particularité fondamentale la plus théorique, l'association microbienne ? Les résultats contradictoires de Babès, Huguenin, Trombetta, Prudden, Michelazzi, Ramond et Ravaut, L.-K. Von Korczynski, montrent-ils qu'il y a incompatibilité entre le bacille de Koch et les pyogènes ? Bien souvent « in vitro » des résultats n'ont-ils pas montré une influence favorable à la virulence de l'un ou des autres ?

Est-ce l'expérimentation qui porte le coup fatal à cette idée tenace de processus infectieux mixtes, même basée sur l'hypothèse d'associations ? N'est-ce pas d'abord presque une erreur que de comparer la tuberculose expérimentale du cobaye ou du lapin à la tuberculose humaine ? Quel est le terrain ici, quel est le terrain là ? pouvons-nous comparer l'animal tuberculeux et le phtisique ? Que sont leurs humeurs, quels sont les antécédents, favorables à la défense ou prédisposant à l'infection ? Quelle est la cause intime de ce processus, qui fait du poumon de l'homme, un amas déchiqueté, aux cavités anfractueuses, énormes, et du poumon du cobaye un fin semis de granulations que nous cherchons pour éclairer notre diagnostic ? Quelle est la cause intime de la constitution de ces gros foyers caséux, de leur fonte si rapide ?

Anaphylaxie, infections mixtes, peut-être les deux. Les expérimentateurs n'apportent-ils pas aussi des faits troublants ? n'ont-ils pas obtenu, avec leurs infections,

secondaires à des tuberculisations, des lésions anormales chez des animaux de laboratoire, des cavernes ? Prudon, Sata, Halbron en ont obtenu : ces lésions ne sont-elles pas difficiles à obtenir chez ces animaux ?

L'anatomie pathologique garde elle-même par ailleurs des points obscurs, et s'il n'est plus question de la pneumonie caséeuse, reste à savoir si les réactions inflammatoires pérituberculeuses sont sous les dépendances d'infections associées à l'infection tuberculeuse, ou sont au contraire provoquées à distance par les produits diffusibles du bacille spécifique ? Ce pourrait être là encore un refuge à la théorie de l'association microbienne.

Objecte-t-on que le sang des tuberculeux ne contient qu'exceptionnellement des bactéries pyogènes, après vérification des faits avancés par les premiers auteurs, et que dès lors la formule de Maragliano, « la phtisie est une combinaison de septicémie et de tuberculose » est fausse ? L'on peut encore répondre que l'exclusion de la septicémie n'entraîne pas l'exclusion des processus mixtes locaux ; d'autre part, si la septicémie est l'exception, les statistiques importantes contiennent de ces exceptions.

Que penser dès lors des infections mixtes, j'entends bien toujours par là des infections non seulement simultanées, mais associées, comme si, pour elles, il y avait un certain intérêt à coexister ? Connaissant les divers faits précédemment relatés, il semble sage et logique de répondre qu'il n'est nullement démontré que de telles infections n'existent pas en tuberculose pulmonaire, mais qu'il n'est pas non plus démontré que de telles associations existent. Et ceci n'est pas, ce me semble, une façon

plus ou moins élégante d'éluder la question, mais bien la conséquence même de l'étude des divers travaux. Remarquons que si les infections mixtes ne sont pas définitivement écartées, l'on peut en parler, théoriquement au moins, et chercher encore à démontrer leur existence. Est-ce à dire qu'il faut reprendre la conception de Koch et faire de la tuberculose une maladie où le bacille tuberculeux n'est pathogène qu'en raison directe de son association avec tel ou tel autre microorganisme? Il ne nous semble pas qu'il faille aller jusque là; nous sommes par trop éclairés à l'heure actuelle sur les lésions que peut créer à lui seul le bacille spécifique ou ses poisons diffusibles pour refuser à cet élément la première place dans les évolutions rapides, les intoxications profondes, les températures élevées, les diverses modalités histologiques des poumons tuberculeux. Mais que, dans certains cas, le processus tuberculeux se complique par suite de l'intervention de microorganismes étrangers, cela est possible, sinon démontré : notre seconde observation en est peut-être un exemple; cela est admis pour ce qui est d'autres affections, telles que la grippe; citons en passant le travail de Richet fils sur l'importance des associations microbiennes secondaires dans cette maladie.

Nous pouvons avoir ainsi des cas qu'il appartiendra à la clinique et au laboratoire de reconnaître, de différencier des autres formes de la phtisie et peut-être dans ce sens des statistiques nombreuses nous fixeront un jour, sur la proportion peut-être importante, peut-être minime de ce que nous pouvons continuer à appeler des cas d'infections mixtes.

Des objections pourront d'ailleurs être posées encore;

l'histologiste nous démontrera peut-être que les deux infections ont évolué côte à côte sans s'influencer apparemment et que, dès lors, nous n'avons plus affaire à des infections mixtes proprement dites, à une association, mais simplement à une complication intercurrente. Cependant, si ce même histologiste nous montre d'autre part que le processus tuberculeux s'est étendu avec une rapidité anormale, que la généralisation s'est faite avec une intensité telle que l'on puisse comparer la défaite de l'organisme à celle de l'individu désarmé et livré pieds et poings liés à son adversaire contre lequel il luttait précédemment avec énergie, ne pourrions-nous quand même conclure à l'infection mixte, essentiellement mixte dans sa cause?

Mais il est à craindre, comme il est à espérer avec confiance que les cas présentant les formes requises par la définition de ce genre bien particulier de complication, demeurent isolés, ne constituent que des observations rares et ne puissent arriver à montrer par leur fréquence le rôle étiologique énorme susceptible d'être celui des microorganismes associés, dans quelques circonstances bien particulières.

Est-ce là tout ce qui reste de la théorie de Koch et de son école, et les microbes isolés des crachats n'interviennent-ils pas en dehors de ces limites? Les agents pyogènes des cavernes n'ont-ils aucune part dans la déchéance progressive de l'organisme tuberculeux et ne pullulent-ils qu'en simples parasites inoffensifs ?

II. — Les infections secondaires.

En ce qui concerne la tuberculose chirurgicale dont l'étude bactériologique est grandement facilitée par le siège même des lésions, il est intéressant de connaître quelles influences peuvent être attribuées aux agents vulgaires de la suppuration; peut-être ces influences seraient-elles susceptibles d'être admises pour ce qui est de la flore microbienne des lésions pulmonaires ?

Les travaux sont nombreux sur cette question. Déjà, en 1896, Lannelongue et Achard rapportent l'observation de 57 cas de suppurations articulaires non encore ouvertes; 51 cas ne contiennent point d'autres germes que le bacille de Koch, alors que la fièvre et les signes locaux d'inflammation aiguë se présentaient dans 8 cas, 6 cas seulement donnent des cultures. Dans les tuberculoses chirurgicales ouvertes, les cultures sont abondantes. En 1904, Pétroff étudie complètement la question; il montre d'une part que la tuberculose articulaire pure peut se présenter avec la symptomatologie d'une arthrite aiguë, et d'autre part, il conclut à la gravité plus grande des lésions envahies par les agents pyogènes, lesquels accroissent « le pouvoir destructif de la bacillose, et favorisent sa généralisation ». Nous-mêmes, en 1917, dans le laboratoire de M. le professeur Rodet, avonsensemencé du pus provenant de tuberculoses articulaires ouvertes et observé des cultures en général abondantes de staphylocoques ou de streptocoques, ou de bacilles coliformes seuls ou réunis, chez tous les malades présentant des températures élevées et des signes d'intoxication assez prononcés; nous avons tenté dans quelques cas la

vaccinothérapie; après chaque injection, phase réactionnelle, réinjection tous les six jours : nous avons noté parfois une régularisation thermique à un degré inférieur et une légère amélioration passagère de l'état général. Sur ce point, d'ailleurs, la clinique est plus affirmative encore que le laboratoire, les faits sont trop connus pour insister davantage. Nous avons tenu à signaler ces faits cependant, car si l'on nie à la flore des cavernes toute importance, pourquoi les chirurgiens redoutent-ils tant le staphylocoque, le streptocoque au niveau des lésions tuberculeuses qui les occupent? Pourquoi ce pouvoir, que signale Petroff, d'augmenter le pouvoir destructif de la bacillose est-il accordé dans une articulation et refusé dans un poumon? Pourquoi la complication redoutée par le chirurgien, ne l'est-elle pas par le médecin? Est-ce parce qu'inévitable, elle est banale et entre dans le tableau classique de la phtisie commune? Nous trouvons peut-être là, en effet, une remarque importante : des faits que nous avons cités, il semble que l'on peut conclure à la contamination presque fatale des lésions pulmonaires, aussitôt ouvertes (le nombre des cavernes où le bacille est pur n'est-il pas infime?), dès lors, la phtisie commune que nous connaissons ne comprend-elle pas dans ses agents, pour une part que nous ignorons et que nous nous gardons de faire égale à celle du bacille spécifique, une infection secondaire, infection secondaire que nous ne pouvons dissocier de l'infection primitive qui nous échappe, et qui forcément doit nous échapper? C'est d'ailleurs là le fondement de la théorie des infections mixtes; mais qui dit infection secondaire ne veut pas dire infection mixte;

infection mixte, le bacille de Koch évolue et n'évolue que grâce à des microorganismes surajoutés; infection secondaire, le bacille de Koch évolue par lui-même, tue par lui-même, et l'infection est secondaire à tous les points de vue, secondaire par sa date d'invasion, secondaire par son importance pathogénique.

Essayons de préciser les faits qui peuvent faire admettre l'intervention des infections surajoutées, nous arriverons peut-être ainsi à définir l'importance de ces agents pathogènes non spécifiques, à délimiter leur action, à définir ce qui leur revient dans la déchéance progressive du phtisique. Et tout d'abord, repoussons l'objection qui serait la faible virulence de ces éléments : en effet, de ce qu'un streptocoque, un pneumocoque, un tétragène ne sont pas virulents pour tel ou tel animal, ne créent chez l'individu sain que des lésions de faible étendue (Koch et Petruchty), cela ne veut pas dire qu'il n'exerce aucune action dans cette plaie fermée qu'est la paroi pathologique de la caverne.

Par ailleurs, la présence, dans 72 % des expectorations de streptocoques, dans 43 % de staphylocoques et dans tels autres pourcentages d'entérocoques, de pneumocoques, de tétragènes, signifie-t-elle, phénomène banal ne pouvant permettre un rôle bien actif de ces agents pyogènes dans la phtisie ulcéreuse? La remarque de Sörgo est-elle fondée? (la tuberculose devrait s'aggraver au sanatorium, où, la contagion étant toujours possible d'un malade à l'autre, les infections secondaires devraient se compliquer de plus en plus, devenir de plus en plus actives; or, il n'en est rien, donc les infections n'interviennent que peu ou pas du tout dans l'évolution

tuberculeuse). Il s'agit bien là d'une observation clinique courante, mais réduit-elle à néant l'hypothèse que nous cherchons à vérifier? Remarquons que la flore microbienne, si elle varie d'un malade à l'autre, n'est pas pour cela si différente que la remarque de Sorgo semble le faire supposer : cette flore, en général, est constituée par un tout où il y a un facteur prédominant, la plupart du temps, le streptocoque, et où les autres éléments que la culture isole parfois avec difficulté, sont peu nombreux et, semble-t-il, un peu négligeables; de telle sorte qu'au total, l'infection secondaire est réalisée par tel élément qui élimine les autres, du fait de son adaptation plus parfaite au milieu, du fait d'un pouvoir d'arrêt poussé jusqu'à un certain degré vis-à-vis des cultures des autres pyogènes. Le fait de la non-aggravation de la tuberculose dans les milieux où les phtisiques sont réunis et soumis à des contagions réciproques, ne va donc pas absolument à l'encontre d'un processus infectieux secondaire, à la condition bien entendue de n'admettre pour la virulence causale qu'une valeur assez réduite, laquelle seule s'adapte à l'absence de contagions bruyantes chez les phtisiques de l'entourage. La présence dans les crachats d'une flore microbienne déterminée, telle qu'elle a été mise en lumière si souvent depuis 1884, peut donc être un argument en faveur d'une infection secondaire, mais infection secondaire d'importance qu'il faudrait bien se garder d'exagérer. Il serait, d'autre part, à désirer qu'une étude soit faite des variations possibles de cette flore avec le temps, chez un même malade: dans quelques examens successifs que nous avons pratiqués, il nous

a semblé qu'il y avait parfois, avec la persistance de l'espèce prédominante, changement des espèces de second ordre.

Le pus des cavernes, avec sa richesse toute particulière, peut entraîner aussi une discussion intéressante : de nos observations personnelles, il semble d'abord qu'il est possible de tirer des remarques importantes. Quoique nous n'ayons pas fait des cultures, le seul examen direct semble donner des résultats à retenir, étant assez comparables aux travaux déjà parus. Il paraît permis de dire que chaque pus de caverne a jusqu'à un certain degré une physionomie particulière, tant au point de vue macroscopique qu'au point de vue de sa flore ; il serait d'ailleurs intéressant d'établir, par des statistiques ou par tout autre moyen, les rapports de tels caractères macroscopiques (fluidité, couleur), et de telle flore. Les cavernes ne diffèrent pas seulement par leur grandeur, leur paroi plus ou moins déchiquetée, mais encore par le pus qu'elles contiennent, jauné clair ou roussâtre, de fluidité plus ou moins marquée, comme de gros tubercules ramollis, futures cavernules, diffèrent parfois par les caractères de leur caséum, blanc, jaune, verdâtre. Ainsi que le montre notre observation, la flore, aussi, varie jusqu'à un certain point, surtout si les lésions ne sont pas trop étendues : le bacille de Koch varie, lui aussi, d'une lésion à l'autre, ici granuleux, là homogène, la véritables chainettes genre streptocoque : nous l'avons trouvé une fois très modifié, en amas de six ou huit éléments, fortement coloré, très court, et seul à l'examen de plusieurs lames : ne peut-il y avoir un rapport entre cette forme, ou plus générale-

ment ces formes particulières et la flore microbienne. De nombreux faits positifs de ce genre seraient presque une preuve de l'influence des flores surajoutées.

Toujours est-il, la présence dans le pus des cavernes d'agents pyogènes, est d'emblée un fait important qui semble prouver ou tout au moins indiquer la possibilité d'un processus secondaire.

Cette présence devient d'autant plus intéressante que les travaux sont nombreux où, à la coupe, sont signalés des microcoques dans la paroi même des spélonques. Là, d'ailleurs, la question est controversée : ces microorganismes étaient-ils là où la coupe les a fixés, du vivant des sujets, ou ont-ils envahi la paroi après la mort ? Cornet répond en faisant des autopsies très rapidement après la mort, mais Béco pense à un envahissement agonique, enlevant toute valeur aux faits signalés.. Que faut-il penser ? Qu'un envahissement agonique se produise, qu'un envahissement post mortem se produise même, cela est possible, mais la paroi pathologique est-elle infranchissable du vivant des malades ? C'est ce qu'il faudrait démontrer ; la profondeur de l'envahissement, si elle est suffisante, pourrait peut-être constituer un critérium à cette appréciation ; des recherches dans ce sens paraissent nettement indiquées. En attendant, ne peut-on conclure que l'infection secondaire peut-être marquée par un certain degré d'envahissement de la paroi ? Les cas exceptionnels il est vrai, où avec une technique parfaite des septicémies à streptocoques ou à pneumocoques sont signalées, nous semblent une preuve de cette possibilité.

IV. — L'expérimentation enfin, présente ce caractère

particulier de constituer chez l'animal des lésions anormales que nous avons déjà signalées, et cela peut-être considéré par certains auteurs comme un argument de valeur, malgré l'avis des expérimentateurs eux-mêmes. Il faut remarquer cependant que Prudden, Kerschens-teiner, n'ont pu retrouver à la coupe les agents microbiens, injectés secondairement. En 1914, Duhot n'a pas confirmé ces résultats.

Nous en arrivons donc à formuler que bien des faits sont en faveur d'un rôle actif de la flore microbienne surajoutée, à la condition bien marquée, que ce rôle ne soit pas rattaché à une virulence excessive et ne corresponde pas à des lésions comparables en importance aux lésions tuberculeuses proprement dites. Si cela n'était pas, en effet nous aurions soit le cas que nous pensons être exceptionnel : l'infection mixte, soit le cas où les facteurs sont intervertis et où le terrain tuberculeux est à l'infection secondaire; ce que celle-ci est communément au bacille tuberculeux; c'est la complication, la pneumonie à pneumocoques ou à streptocoques chez l'enfant tuberculeux par exemple. (Observations de Ribadeau-Dumas et Philibert, les autopsies de Babès).

Cette précision étant apportée en ce qui concerne la possibilité du rôle des infections secondaires, pouvons-nous caractériser leur influence dans l'évolution de la phtisie commune ? Nous pensons pouvoir dire que l'infection secondaire est primitivement une complication essentiellement locale; la localisation étant le foyer où elle a pu pénétrer, tubercule péribronchique, cavernule, caverne; c'est là qu'elle se manifeste, soit par la gêne

que constituent ces nouveaux éléments étrangers, soit par influence de la toxicité des produits diffusibles sur la paroi qu'elle envahit, d'où moindre résistance au bacille de Koch, soit par influence directe de ces produits sur la virulence du microbe spécifique.

Mais l'on conçoit que cette action de la flore microbienne surajoutée puisse être parfois assez importante pour dépasser le cadre de la lésion infectée; s'il s'agit, par exemple, d'un sujet présentant des spélonques nombreuses, volumineuses, comme celui qui fait l'objet de notre troisième observation, il semble que nous soyons autorisés à penser que les produits toxiques peuvent être par trop abondants pour ne pas dépasser les parois qu'ils ont imprégnées : ces grosses cavernes deviennent des foyers de résorption et l'infection secondaire se traduit en réalité par une intoxication secondaire qu'il est difficile de distinguer de l'intoxication primitive. Les infections secondaires par anaérobies nous montrent la réalité de ces actions locales et générales que l'on ne peut distinguer cliniquement dans les infections secondaires aérobies, celles-ci étant la règle dans toute tuberculose ouverte et ne se différenciant point les unes des autres, qu'elles soient à streptocoques, à staphylocoques, à entérocoque ou à pneumocoque; les diverses septicémies sont-elles d'ailleurs plus distinctes les unes des autres ?

Cette conception bien éloignée de la doctrine dualiste d'autrefois, si elle était confirmée entraînerait de nombreuses mesures préventives et curatives; elle demanderait l'application des propositions de Pfeiffer au Congrès de la Tuberculose en 1899, et en particulier, l'iso-

lement des tuberculeux non infectés secondairement; elle demanderait une thérapeutique appropriée qui comprend déjà, d'ailleurs, les injections antiseptiques intratrachéales; la bactériothérapie spécifique pourrait peut-être constituer une médication d'une grande puissance lorsque parfaitement réglée dans tous ses points.

CONCLUSIONS

I° Durant une première période, s'étendant de 1884 à 1895, les divers auteurs, à la suite de Koch et de son école, acceptent une théorie qui fait de la phtisie le résultat d'infections mixtes : le bacille de Koch et les agents pyogènes prennent une part égale dans le développement des processus tuberculeux.

De 1895 à nos jours, l'opinion change progressivement : actuellement, les derniers travaux sont contraires à toute doctrine dualiste ayant pour base des infections mixtes ; ils refusent toute influence aux infections secondaires.

II° Nous apportons les faits suivants :

a) L'examen du pus de 16 cavernes, cavernules, tubercules, répartis en divers points de 6 poumons tuberculeux, nous a montré l'existence au niveau de ces lésions, de flores microbiennes variées, comprenant principalement, en plus du bacille de Koch, des streptocoques, des diplocoques à Gram positif, des staphylocoques, des bacilles indéterminés. Chaque lésion semble constituer un tout ayant sa physionomie propre. Dans une caverne nous avons trouvé le bacille de Koch pur, mais très modifié, en amas et très court.

b) L'examen de l'expectoration de 36 phtisiques nous a donné : le streptocoque, 25 fois ; l'entérocoque, 15 fois ; le staphylocoque, 11 fois ; un bacille coliforme, 9 fois ; un bacille d'apparence diphtérique, 5 fois ; microbes indéterminés, 4. Ces microbes seuls ou associés.

c) Nous ne tirons aucune conclusion des 40 tentatives de vaccinothérapie que nous rapportons.

III. Au total, il n'est pas démontré que des cas d'infections mixtes n'existent pas ; il est plausible de penser que ces cas sont exceptionnels. D'autre part, les faits acquis jusqu'à ce jour permettent de défendre une hypothèse basée sur la possibilité d'infections secondaires actives, différentes des infections mixtes par cette notion qu'elles laissent toute son importance pathogénique au bacille de Koch, qu'elles sont essentiellement limitées. Peu graves en elles-mêmes, sauf complications, elles sont dangereuses cependant par l'intoxication croissante qu'elles provoquent consécutivement à l'extension du processus tuberculeux.

Le Président de la Thèse,

P. COURMONT.

Vu :

LE DOYEN,

JEAN LEPINE.

Vu et permis d'imprimer

Lyon, le 3 mars 1921.

POUR LE RECTEUR ET PAR DÉLÉGATION :

Le Vice-Président du Conseil de l'Université,

L. JOSSERAND.

BIBLIOGRAPHIE

- ARLOING et NICOLAS. — *Congrès international* de 1900. Influence nocive d'une infection antérieure streptococcique sur les suites d'inoculation tub. chez le lapin.
- ARTAUT DE VIVEY. — Flore et faune des cavernes (*Archives de Parasitologie*, 1898).
- AVERY et LYALL. — Infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire (*Journal of. Med. Researchs*, t. XXVIII, p. III-139).
- AVIRAGNET. — (*Thèse de Paris*, 1892). Broncho-pneumonies tuberculeuses chez les enfants.
- BABÈS. — *Congrès de la tuberculose*, Paris, 1888, p. 542, 1893, p. 99 ; *Société de Biologie*, 11 janvier 1888, p. 121 ; *Congrès de 1891*.
- BAROZZI. — *Revue de la tuberculose*, 1895. Tuberculose pulmonaire et infections mixtes, p. 323.
- BACHMEISTER. — Arrêt des infections à pneumocoques chez les tuberculeux au moyen de l'optochine (*Bulletin de l'Institut Pasteur*, 1916, p. 348).
- BAUGMARTEN. — *Pathol. Mycologie*, p. 579.
- BÉCO. — Recherches sur la fréquence des septicémies secondaires (*Revue de Médecine*, 1899, p. 385).
- CHARRIN et DUCAMP. — *Revue de Médecine* (mars 1893).
- CHAZARAIN-WETZEL. — Les associés des bacilles de Koch (*Thèse de Paris*, 1904).

CORNET. — *Wiener Med. Woch.*, 1892, p. 797.

CORNIL et BABÈS. — *Les Bactéries*, 1890.

CORPER, H.-J., W.-G. DONALD and H.-W. AUTZ. — The organisms of secondary infection, especially pneumococci and streptococci in pulmonary tuberculosis (*Jour. of Infections diseases*, sept. 1919, p. 497).

CORPER H.-I. and J.-J. ENRIGHT. — Mouse pathogenic pneumococci and streptococci in the sputum in pulmonary tuberculosis (*Journ. of Inf. Descours* isept. 1919, 213).

CZAPLEWSKY. — *Die Unters. der Ausio. auf. Tuberkelbacillen*, Iéna, 1891, p. 65.

DIEULAFOY. — *Pathologie interne*, 1894, t. I, p. 283.

DUHOT. — *Comptes Rendus de la Société de Biologie*, 9 mai 1914, p. 797.

EHRARDT. — *In Halbron*, p. 23.

ERNST PETERS. — *Beitr. z. Klin. d. Tuberk.*, t. XXXI, 2 juin 1914, p. 231-245.

FAIRFACK HALL et HARVEY. — *Bull. Inst. Pasteur*, 1917, p. 204.

FRAENKEL. — *Zeitsch. f. Hyg.*, 1894, p. 30 et 210.

GAMALEÏA. — *Arch. Méd. expérimentale et d'anat. pathol.*, 1891, p. 457.

GRANCHER et HUTINEL. — *Dict. Encycl. art. Phtisie*, 1887.

HALBRON. — *Tuberculose et infections associées, Thèse de Paris*, 1906.

HANSEMANN. — *Société de Médecine Berlinoise*, 16 et 23 février 1898.

HOLST. — *In Huguenin, Revue de la Tuberculose*, 1894, p. 340.

HUGUENIN. — *Correspondensblatt f. Schro. Aertze*, 1894, n° 13.
— *Analysé dans Revue de la Tuberculose*, 1894, p. 340.

JAKOWSKY. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1893, p. 760.

KARWACKI. — *Comptes rendus de la Société de Biologie*, 1^{er} février 1911.

KERSCHEINSTEINER H. — *Studien Deutsches Archiv. f. Klinik. Med.*, 1903, p. 132-412.

- KING. — *Med. Record*, 24 nov. 1894, p. 644.
- KITASATO. — *Zeitsch. f. Hyg.*, 1892, p. 441.
- KLEIN. — *In Halbron*, p. 50.
- KOCH. — *Mittheil. a. d. Kais. Gesundheitsante*, 1884, p. 33, t. II.
- KOCH et PETRUSCHTY. — *In Halbron*, p. 28.
- KORCZYNSKI. — *In Halbron*, p. 52.
- LANNELONGUE et ACHARD. — Associations microbiennes et suppurations tuberculeuses. *C. R. Ac. Sc.*, févr. 1896.
- LEMIERRE. — L'ensemencement du sang pendant la vie. *Thèse de Paris*, 1904.
- LEYDEN. — *Deut. med. Woch.*, 1899, p. 898.
- MARAGLIANO. — *Berliner Klin. Woch.*, 1892, n° 12, p. 268.
- MÉNÉTRIER et LEGRAIN. — *Société Médicale des Hôpitaux*, 8 nov. 1912. Infections aiguës simultanées pneumococ-
ciques et tuberculeuses.
- MANGIN-BOCQUET. — De la fièvre dans la tuberculose, et prin-
cipalement de la fièvre hectique.
- MAUCLAIRE. — *Archives générales de Médecine*, janvier 1895.
- MICHELAZZI. — *Riforma Medica*, 1902, vol. IV, p. 158, 170,
182, 194.
- MONTI. — *Atti della Reg. Acad.*, 1889.
- MOSNY. — *Thèse de Paris*, 1891.
- MUHLMANN. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1894, p. 21.
- ORTNER. — *Beitrag z. Kl. Med. und Chirur.*, Vienne, 1893.
— *Lungentuberculose als. Mischinfection*, Vienne, 1893.
- OSLER. — *The Practitioner*, janvier 1894, p. 26.
- PASQUALE. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1894, p. 114.
- PATELLA. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1894, p. 458.
- PAWLOWSKI. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 220.
- PÉTROFF. — *Annales de l'Institut Pasteur*, 1904, p. 502.
- PETRUSCHTY. — *Deut. Med. Woch.*, 1893, p. 760.
- PFEIFFER. — *Verhandl. d. Congress z. Bekämpfung der Tuber-
kulose*, Berlin, 1899.

- PRUDDEN. — *New-York Medical Journal*, 1894, t. II, p. 1 à 10.
- RENAUT. — *Lyon Médical*, 1879, p. 144, 141, 186.
- RIEL. — *Thèse de Lyon*, 1888, in Halbron.
- ROGER. — *Traité de Médecine*, t. I, p. 650. Article phtisie.
- SALLET. — Les cavernes pulmonaires tuberculeuses et leur flore mycosique, *Thèse de Bordeaux*, 1903.
- SAMTER. — *Berliner M. Woch.*, 1894, p. 388, 391, 431.
- SATA. — *Ziegler's Beitrage z. path. Anat.*, 3° suppt., 1899. — *Zeitschr. f. Tuberkulose u. Heilstättenwesen*, 1901.
- SCHABAD. — *Zeitschr. f. Klinik. Medicin.*, 1897, XXXIII, p. 5 et 6.
- SCHROEDER et MERMES. — *Ueber die Mischinfection bei der chronischen lungentuberk.*, Bann., 1898.
- SCHÜT. — In Halbron, 1898.
- SIMON, SPILLMANN et RICHARD. — *C. R. Soc. Biologie*, 22 avr. 1907.
- SORGO. — *Wiener Klinik. Woch.*, 30 juin 1904, p. 725.
- SPENGLER. — *Zeitschr. f. Hyg. und. Infect.*, 1894.
— *Centralblatt f. Bakt. I Abt.*, 1901, XXX, p. 765.
- STRAUS. — La tuberculose et son bacille, *Semaine Médicale*, 1894, p. 253.
- STRUNPELL. — *Münch. med. Woch.*, 1892, p. 905.
- TCHISTOWITZ. — *Berl. Kl. Woch.*, 1892, p. 476.
- TESSIER P. — Infections sanguines secondaires dans la tuberculose pulmonaire chronique, XVII^e Congrès de Médecine, Paris, 1900.
- THUE. — Infections secondaires dans la tuberculose pulmonaire, *Semaine Méd.*, juin 1905, p. 292.
- TROGE. — *Zeitschr. f. Hyg.*, 1894, p. 30 et 210.
- TROMBETTA. — *Centralblatt f. Bakt.*, 1892, p. 121.
- VEILLON et RIPACI. — Infections secondaires dans la tuberculose ulcéreuse des poumons, *An. Inst. Pasteur*, t. XXVI, p. 300-312, 1912.

WEICHSELBAUM. — Cité par Ortner et in *Path. Histologie*, Vienne 1892.

WEYSMAYR. — *Zeitschr. f. Heilkunde*, 1091, p. 105.

WOLF. — *Münch. med. Woch.*, 1892, p. 685, 703.

ZANONI. — *La Médecine Moderne*, 20 janvier 1900, Associations microbiennes de la tuberculose.

ZIEGLER. — *Lehrbuch der path. Anat.*, vol. III, p. 697, 1892.
